

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 164

Contribution à l'Étude
des
Pouvoirs infertilisant et antiseptique
de certains carbures aromatiques,
hydroaromatiques et aliphatiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 3 juillet 1931

PAR

Charles MATHAIS

Né à Lamure-sur-Azergues, le 26 janvier 1906.

—•O—

BOURG

IMPRIMERIE VICTOR BERTHOD

—
1931



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545326_0002

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 164

Contribution à l'Étude
des
Pouvoirs infertilisant et antiseptique
de certains carbures aromatiques,
hydroaromatiques et aliphatiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 3 juillet 1931

PAR

Charles MATHAIS

Né à Lamure-sur-Azergues, le 26 janvier 1906.

•○•

BOURG

IMPRIMERIE VICTOR BERTHOD

1931

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LÉPINE.
Assesseur	M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC PAVIOT
Cliniques chirurgicales	TIXIER BÉRARD
Clinique obstétricale et Accouchements	VORON
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LÉPINE (J.).
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	COLLET
Clinique des maladies des voies urinaires	GAYET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	NOVÉ-JOSSE- RAND
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	CLUZET
Chimie biologique et médicale	FLORENCE
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	X.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARJET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie externe	VALLAS
Pathologie interne	FROMENT
Pathologie et Thérapeutiques générales	CADE
Anatomie pathologique	FAVRE
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ARLOING (F.)
Médecine légale	ETIENNE MAR- TIN
Hygiène	COURMONT (P.)
Thérapeutique	SAVY
Pharmacie	LEULIER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PIÉRY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
---	----------

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THÉVENOT (L.)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON.
ROCHAIX	NOËL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	GATÉ	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU Ch.

M. BAYLE, secrétaire,

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, Président; ROCHAIX, Assesseur;
MM. MANCEAU et CHAMBON, Agrégés.

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs,
et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*



A MON PERE, A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Professeur de Chimie organique et de toxicologie
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. ROCHAIX

Sous-Directeur de l'Institut Bactériologique
Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MANCEAU

Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. CHAMBON

Pharmacien en Chef de l'Hôtel-Dieu.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

AVANT-PROPOS

La soutenance de cette thèse nous permet de pouvoir exprimer aux Maîtres qui nous ont guidé, toute notre respectueuse admiration et notre sincère gratitude.

Nous remercions d'abord, Monsieur le Professeur Morel qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse; il nous a dirigé, fourni aimablement tous les produits chimiques nécessaires à nos expériences et les renseignements bibliographiques concernant les auteurs allemands. Nous rendons hommage à sa haute compétence et à son dévouement.

A Monsieur le Professeur agrégé Rochaix qui a bien voulu nous aider de son côté, nous exprimons nos sentiments de respectueuse et profonde reconnaissance. Sa grande bienveillance à notre égard, et ses conseils judicieux ont été pour nous un précieux concours.

Nous ressentons vivement l'honneur que nous fait Monsieur le Professeur agrégé Manceau en acceptant de juger notre travail.

Que Monsieur le Professeur agrégé Chambon veuille bien trouver ici un témoignage de notre reconnaissance pour l'accueil aimable qu'il nous a toujours réservé.

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons n'est qu'une étape dans l'étude méthodique entreprise depuis longtemps par MM. les professeurs Morel et Rochaix sur les pouvoirs antiseptique et infertilisant des essences et de leurs constituants. Ils poursuivent un double but : déterminer ces pouvoirs pour le plus grand nombre de substances possibles et le mécanisme de leur action (1).

D'après leur suggestion et sous leur direction, nos recherches ont porté sur les pouvoirs infertilisant et antiseptique des carbures aromatiques Benzène et ses homologues supérieurs dont on rencontre les noyaux dans un grand nombre de constituants des essences végétales et d'antiseptiques artificiels aromatiques. Par exemple : le *Toluène* retiré de la distillation des huiles légères du goudron de houille et découvert dans la distillation du Baume de Tolu, le Xylène, le Paracymène, ce dernier se rencontrant dans les essences de thym, d'origan, de sarriette, d'angélique, d'eucalyptus globulus, etc...

Puis un carbure saturé en chaîne ouverte : l'Hexane, et un carbure hydroaromatique saturé : le Cyclohexane. Leur action a été étudiée par nous sur

(1) MOREL et ROCHAIX. Compte rendu Société de Biologie, 1929. T. C. I., p. 1252.

le Bacillus anthracis, le Colibacille, le Bacille d'Eberth et le Staphylocoque doré.

Notre sujet comportera trois parties :

Dans la première nous signalerons :

a) les travaux antérieurs réalisés dans l'étude des pouvoirs antiseptique et infertilisant : sujet du Chapitre I.

b) Au Chapitre II nous mettrons quelques notions chimiques sur les carbures aromatiques essayés, avec leurs constantes physiques (1).

Dans la seconde partie nous exposerons nos expériences personnelles et les techniques employées.

a) Pouvoir infertilisant.

b) Pouvoir antiseptique.

a) par contact à l'état liquide.

b) par contact à l'état de vapeurs.

L'interprétation de résultats et les conclusions, soit au sujet de la résistance des bactéries, soit sur le mode d'action des agents chimiques, formeront la troisième partie.

(1) C. R. Tables annuelles des Constantes physiques.

Définitions préliminaires.

Avant d'exposer notre travail, il n'est pas inutile de nous entendre sur les différents termes concernant l'action des substances chimiques sur les microbes.

Trop souvent les termes de microbicide, antiseptique, infertilisant, sont employés indifféremment par les auteurs qui l'ont étudiée. Il est donc nécessaire de définir ces expressions d'une façon précise pour éviter toute confusion.

L'action microbicide est l'expression générale désignant l'action destructrice des substances chimiques (ou des agents physiques) sur les microbes.

L'action antiseptique est l'action *annihilante* des agents microbicides sur les bactéries déjà développées dans un milieu de culture, à la surface des objets, dans des produits pathologiques, etc. Dans ce cas, les microbes sont détruits à l'état adulte, en pleine vitalité.

L'action infertilisante désigne l'action *inhibitrice* d'un agent microbicide vis-à-vis des bactéries qui ne sont pas encore développées. Elle peut résulter soit d'une *transformation* par l'agent microbicide, du milieu qui devient alors impropre à la vie microbienne soit de l'*action directe* de cet agent, qui, introduit au préalable dans le milieu, empêche le développement

microbien. L'intensité de ces deux formes de l'action microbicide, peut être mesurée. Le pouvoir antiseptique et le pouvoir infertilisant, sont naturellement fonction de la *dose* de l'agent microbicide utilisé, et du *temps de contact*.

Mais pour les substances microbicides dont nous avons étudié l'action antiseptique, nous avons crû pouvoir négliger le facteur quantité. L'action des vapeurs émanant de ces substances était simplement évaluée par l'exposition des microbes à ces vapeurs au-dessus du liquide placé à la température de $+37^{\circ}$ pendant un temps plus ou moins prolongé. Le facteur *temps* a donc seul été mesuré, nous plaçant ainsi dans les conditions voisines des applications pratiques.

Quant au pouvoir infertilisant, il était nécessaire en se plaçant à ce même point de vue de mesurer exactement la *quantité* de substance microbicide introduite dans le milieu et le *temps* de contact suffisant pour rendre ce milieu indéfiniment stérile vis-à-vis du microbe étudié.

HISTORIQUE (1).

La notion d'antisepsie remonte à la plus haute antiquité: les Anciens avaient observé les propriétés conservatrices qu'avaient certaines plantes vis-à-vis des substances putrescibles; ils en retiraient des huiles essentielles qu'ils employaient à la désinfection des plaies et à l'embaumement des morts.

Tant que la chimie demeura primitive, ce furent ces huiles essentielles qui jouèrent le plus grand rôle comme antiseptiques et antiputrides.

Pour les médecins d'alors, les précautions à prendre en temps d'épidémie, se réduisaient à porter un long nez rempli de parfums pour chasser la « malignité de l'air ». Notre pharmacopée actuelle comporte encore deux témoins d'une médication déchue et depuis peu réhabilitée : le Baume du Commandeur de Pernes, et le Vin aromatique.

Peu à peu la chimie, sous l'influence de Lavoisier prend son essor. De nouveaux corps sont découverts auxquels on reconnaît également des propriétés antiputrides.

Ce n'est qu'au XIX^e siècle seulement que les travaux intéressants se font jour. Angus Smith, Petit, O'Nial, Gosselin, Bergeron font des recherches qui

(1) Une grande partie de cet historique est tirée de la thèse de Guillot. Lyon 1930.

n'aboutissent pas toujours à des résultats exacts.

A partir de 1875 à Dorpat s'ouvre une série de travaux pour la détermination du pouvoir antiseptique d'un grand nombre de corps. Ce sont les premières recherches d'allure vraiment scientifique.

Bucholtz démontre la résistance variable qu'offrent les bactéries aux antiseptiques suivant la composition chimique du milieu où elles se trouvent. Il compose un liquide d'expérience voisin de celui de Pasteur. Il calcule la dilution d'antiseptique empêchant le développement des bactéries, et la concentration de ces mêmes produits nécessaire pour détruire le pouvoir de reproduction des microbes.

Un peu plus tard (1881), Jalan de la Croix ense-mence le liquide de Bucholtz avec les bactériidies du tabac et ses recherches aboutissent aux conclusions suivantes :

« 1° Les bactéries résistent mieux à l'action des antiseptiques dans leur milieu d'origine que dans un milieu de culture différent.

2° Les spores plus résistantes que les bactéries, sont plus facilement stérilisées dans le liquide d'origine des bactéries qui les ont produites que dans le liquide de transplantation où ces bactéries ont été détruites par les antiseptiques ».

A la même époque Robert Koch étudie l'action de divers antiseptiques sur les bactériidies et les spores charbonneuses. Il constate le pouvoir bactéricide élevé de l'acide phénique, résultats concordant avec ceux de Jalan de la Croix.

Pour les spores : solution à 10 % actives en 24 h..

— les Bactéries : — 0,50 % —

En 1887, Kossiakoff fixe les conditions d'expérience pour obtenir des résultats exacts dans la recherche des propriétés antiseptiques de différents corps.

Miguel établit un tableau des antiseptiques qu'il classe par degré d'activité. Il constate que le Benzène et le Toluène s'opposent légèrement au développement du Bacille tuberculeux.

Il étudie quelques essences, étudie que Chamberland complètera en montrant l'utilité pratique dans la désinfection des plaies du pouvoir antiseptique de ces huiles essentielles.

Cadéac et Meunier continuent dans la même voie mais en se donnant pour but de déterminer le temps nécessaire aux essences pour tuer un microbe donné.

Bouchard établit le premier leur pouvoir infertilisant « la plus petite quantité de ces essences capables d'empêcher le développement microbien. »

Bientôt suivit une série d'études sur les huiles essentielles d'où il ne faut retenir que les travaux de Martindale qui, en 1910, tenta un essai de classification systématique des essences au point de vue antiseptique.

En 1918 M. Clavel détermine pour quelques-unes leur pouvoir infertilisant, c'est-à-dire la dose qu'il faut employer pour rendre impossible toute végétation microbienne dans un bouillon de viande neutralisé puisensemencé avec l'eau provenant d'une fosse septique.

Depuis 1919, MM. Morel et Rochaix et leurs élèves étudient la question d'une façon méthodique; de nombreuses publications dans le Bulletin des Sciences pharmacologiques et les comptes-rendus de la Société de Biologie font part des résultats obtenus et des conclusions qui en découlent.

En ce qui concerne les carbures aromatiques, les pouvoirs antiseptique et infertilisant ont été constatés pour quelques-uns, mais non évalués.

Chassevant (1) a constaté que le Benzène diminue le développement des microbes par addition de 2 cm³ de C⁶H⁶ aux cultures de Colibacille, de Loeffler, du b. subtilis, du bacille de l'inflammation de la rate; les bactéries ne se développent pas après 24 heures et ne poussent pas sur gélatine lorsqu'on les transporte. Par contre les cultures de Staphylocoques et d'autres bactéries desséchées sur de la flanelle ne sont pas tuées après une vive exposition de une demi-heure aux vapeurs de Benzène.

Büchner (2) a remarqué l'action fortement antiseptique du Toluène vis-à-vis des bactéries comme des cellules de levure. Toutefois la levure sèche est peu frappée par le Toluène, dans son action fermentative. L'invertine n'est pas modifiée.

De son côté, Oppenheimer (3) a constaté que certains antiseptiques et notamment le Toluène, n'influencent à peu près pas l'enzyme de la fermentation alcoolique libre, alors qu'elle diminue immédiate-

(1) Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. T. 2-235, 1896, page 872.

(2) BÜCHNER. Die Zymase, p. 182.

(3) OPPENHEIMER. Encyclopédie sur les ferments. T. II, p. 1502.

ment l'activité de la levure sèche et l'intoxique presque complètement.

Mais les résultats publiés par différents auteurs, comme Rübner (1), Neuberg (2), sont contradictoires.

En 1916, Dakin met au point un procédé de fabrication de la chloramine T, nom abrégé de la sodium paratoluène sulfochloramine. Il en étudie le pouvoir antiseptique (3) qu'il trouve bien supérieur à celui du Phénol.

On a étudié l'action antiseptique de l'éther de pétrole sur le B. Coli et le Bacille typhique (4). Voici ce qu'on lit dans le Compte-Rendu de la Société de Biologie T. CII p. 233 et 236.

« On a indiqué déjà des substances assez nombreuses qui permettent le développement de l'une de ces espèces en détruisant l'autre ou au moins en retardant son développement : l'éther de pétrole paraît l'un des plus efficaces. A vrai dire il est toxique à la fois pour le Colibacille et pour le Bacille typhique, mais nettement plus pour le premier : il suffit de faire agir la substance liquide ou en vapeurs pendant trois heures ou un peu plus, mais moins de 5, pour que le Bacille typhique reste seul, même si l'autre est primitivement plus abondant ».

De ces constatations l'auteur a déduit un procédé de différenciation du Colibacille et du bacille d'Eberth en utilisant le procédé suivant : Après avoir

(1) RÜBNER. Archives de Physiologie, 1913. Supplément, p. 369.

(2) NEUBERG. Biochemische Zeischaf : Sur l'action fermentative des levures fraîches en présence des antiseptiques.

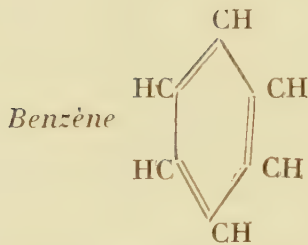
(3) DAKIN. Manuel des Antiseptiques, p. 42.

(4) A. PINTO. Société portugaise de Biologie, 14 juin 1929.

aidé à la multiplication sélective du Bacille typhique par le procédé de Hoffman et Ficker modifié [820 cc. d'eau à analyser, 100 cc. eau peptonée à 10 %, 50 cc. de bile humaine, 20 cc. solution caféinée à 5 %, 10 cc. Crystal violet à 1 0/00, le tout porté à l'étuve 24 heures à 37°] il fait agir l'éther de pétrole 24 heures sur le milieu de culture qu'ilensemence ensuite sur gélose. Il constate que la proportion de Typhique au Coli augmente avec le temps de contact avec l'éther de pétrole.

CHAPITRE II.

Notions chimiques sur les Carbures employés.



C'est le terme le plus parfait du groupe.

C'est un liquide très mobile, de densité 0,899, bouillant à 80°4 et dont la tension superficielle est de 26^d43 à 32° au tube capillaire.

Il est extrait des huiles légères provenant de la distillation de la houille. Une dernière rectification du benzol brut sépare le Benzène du Toluène.

Par oxydation, il donne le phénol ou acide phénique plus antiseptique.

Ses dérivés halogénés engendrent les homologues du C⁶H⁶ par la réaction de *Fittig et Tollens* 1864, en réagissant sur le sodium en présence d'un halogénure d'aryle ou d'alcoyle.



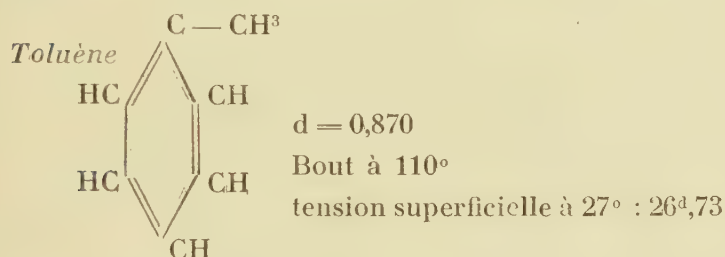
(1) Ces notions ont été extraites de l'ouvrage de MM. Morel et Cazeneuve.

Par la réaction de *Friedel et Crafts* 1877 il engendre également des carbures aromatiques homologues.

Avec le chlorure d'aluminium anhydre il donne un composé de substitution $C^6H^5 - Al^2 Cl^5$ qui en se détruisant réagit sur les halogénures d'alcoyles.



Hydrogéné, soit par l'acide Iodhydrique à chaud, soit par l'Hydrogène, en présence d'un catalyseur, il se transforme en Cyclohexane, carbure hydroaromatique.



Comme son nom l'indique, il a été découvert dans les produits de distillation du Baume de Tolu. Mais pratiquement, il est retiré par la rectification du Benzol brut et aussi de certains pétroles naturels (Bornéo).

Les phénols correspondants sont les Crésols. Les homologues supérieurs ont les mêmes propriétés que le Benzène et lui. Ce sont :

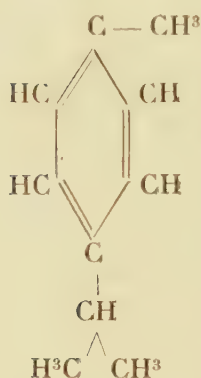
Le *Métaxylène* C^6H^4 ⁽¹⁾ $\begin{matrix} CH^3 \\ (3) \end{matrix}$ dont nous nous som-

mes servis pour nos expériences.

Il bout entre 137 et 140° . La tension superficielle est $\gamma = 27,41$ à 26° .

Le Phénol correspondant est le Métaxylol. Autres

homologues : le mésitylène, le Cumène ou isopropylbenzène et surtout le *Cymène* ou méthylparaiso-



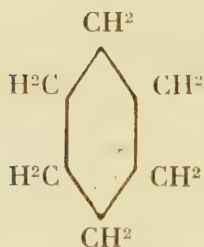
popylbenzène que l'on rencontre dans les essences de thym, d'origan, de sarriette, d'angélique et d'eucalyptus globulus, etc...

Sa charpente existe dans un grand nombre de corps terpéniques qui en dérivent par hydrogénation. C'est ainsi qu'on trouve le menthane ou hexahydroparacymène.

Le Paracymène est un liquide à odeur forte désagréable, bouillant à 175° , $t = 26,34$ à 25° .

Son phénol correspondant est le Thymol dont les propriétés antiseptiques sont connues depuis longtemps.

Le *Cyclohexane* est le carbure ^{aromatique} type.



Comme tous ceux de son groupe, c'est un carbure saturé que l'on trouve dans les pétroles du Caucase, les produits de distillation des schistes bitumineux, du lignite, de la colophane.

C'est un liquide à odeur de Benzène, bouillant à $+ 81^{\circ}$ dont la tension superficielle $t = 25,7$ à 25° .

L'*Hexane* C^6H^{14} est un carbure saturé de la série aliphatique bouillant à $+ 71^{\circ}$ et dont la tension superficielle est $t = 18,43$. On le rencontre dans les produits de la rectification de l'éther de pétrole d'Amérique.

DEUXIEME PARTIE

Expériences personnelles.

I. POUVOIR INFERTILISANT.

Technique employée.

Nous avons essayé tout d'abord, le procédé utilisé par MM. Morel et Rochaix (1).

L'Hydrocarbure aromatique est mélangé à une proportion déterminée d'alcool à 60° dont l'action infertilisante est faible. Cette solution alcoolique est mélangée à 10 cm³ de gélose liquéfiée par la chaleur. Après une agitation rapide et soigneusement effectuée pour avoir un mélange homogène, on coule celui-ci en boîtes de Pétri. Après solidification, on étale quelques gouttes de cultures âgées de 24 heures à la surface et l'on porte les boîtes immédiatement à l'étuve à 37°.

Chaque jour on élimine celles qui ont donné une culture, pour ne retenir que celles contenant une dose limite de la substance qui a empêché le développement microbien.

Inconvénients.

La solution alcoolique du carbure aromatique se

(1) Bulletin des Sciences Pharmacologiques. Novembre 1928, N° 11.

mélangeait mal à la gélatine. Une fois solidifiée, celle-ci gardait emprisonnée des gouttelettes de substance qui gênaient ensuite pour la lecture des colonies de microbes ayant poussé.

L'hydrocarbure mal réparti, n'agissait donc pas uniformément dans le milieu.

Nous avons préféré alors, suivre la technique indiquée dans la thèse de Guillot (1).

Nous avons mélangé les carbures aromatiques en proportion définie (2 pour 10) à de l'éther acétique dont le pouvoir infertilisant est pratiquement faible (12 gr. 0/00).

Le milieu de culture était constitué par 25 cm³ d'eau peptonée, stérile, légèrement alcalinisée, contenue dans des fioles de Vivien bouchées au papier.

La semence était prélevée à des cultures liquides âgées de 24 heures seulement, de Charbon, Eberth, Colibacille, Staphylocoque, provenant de cultures sur gélose.

A l'aide d'une pipette Pasteur bien calibrée, nous avons réparti un nombre croissant de gouttes de la solution dans les flacons de Vivien. Le poids d'une goutte étant déterminé il était alors facile de calculer la proportion de substance infertilisante qu'elle renfermait, et par suite, la quantité renfermée dans chaque fiole contenant 25 cm³ de bouillon stérile. Ensuite, chacun de ces flacons étaitensemencé avec 2 gouttes de culture et porté à l'étuve.

Chaque jour nous avons noté les fioles où le mi-

(1) GUILLOT. Du Pouvoir antiseptique de certains constituants des Essences végétales, soumis ou non à l'action de l'Ozone.

crobe avait poussé; puis au bout de quatre jours celle où le milieu était demeuré stérile. Entre la précédente où le microbe avait poussé, et cette dernière, nous avons établi la concentration minima pour laquelle le bouillon était infertile. Par une simple règle de trois nous avons calculé la dose minimum de substance nécessaire à l'infertile d'un litre de bouillon.

Pour chaque série d'expériences, nous avons fait des tests témoins, qui tous ont poussé en 24 heures.

POUVOIR INFERTILISANT

IV. Paracymène.

Concentration 0/00 de la substance	Charbon			Eberth			Colibacille			Staphylocoque		
	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.
0,126	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,252	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,379	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,442	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,505	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,264	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,643	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+
1,769	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	+
1,896	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—
2,50	—	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—
2,90	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—
3	—	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—
3,15	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—
3,80	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—
5,40							—	—	+			
5,55							—	—	+			
5,70							—	—	—			
5,90							—	—	—			
6,50							—	—	—			

POUVOIR INFERTILISANT

V. Cyclohexane.

Concentration 0/00 de la substance	Charbon			Eberth			Colibacille			Staphylocoque		
	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,30	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,40	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,50	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,60	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
2,70	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
2,80	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+
2,90	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
3	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
4	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
5							+	+	+	+	+	+
6							+	+	+	+	+	+
6,50							+	+	+	—	+	+
6,60							+	+	+	—	—	+
6,70							+	+	+	—	—	—
7							—	+	+	—	—	—
7,30							—	—	+	—	—	—
7,40							—	—	—	—	—	—
7,50							—	—	—	—	—	—

POUVOIR INFERTILISANT

VI. Hexane.

Concentration 0/00 de la substance	Charbon			Eberth			Colibacille			Staphylocoque		
	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.	24 h.	48 h.	72 h.
0,95	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1,90	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,35	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2,65	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+
2,75	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+
2,85	+	+	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+
3,75	—	+	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+
3,95	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+
4,05	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+	+	+
4,15	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
4,50	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
5,60							+	+	+	—	+	+
6							+	+	+	—	—	+
6,10							+	+	+	—	—	—
6,25							+	+	+	—	—	—
6,60							+	+	+			
7,50							+	+	+			
8,45							—	+	+			
8,60							—	—	+			
8,75							—	—	—			
9							—	—	—			

II. POUVOIR ANTISEPTIQUE.

Techniques. — C'est la méthode utilisée par Koch dans ses expériences réalisées avec des antiseptiques sur les bactériidies charbonneuses et leurs spores.

A. *Par Contact.*

Des segments de fils sont plongés dans la culture liquide du microbe dont on va étudier la résistance. Une fois ces segments convenablement imbibés, ils sont desséchés 24 heures à l'étuve à 37°.

C'est alors qu'on met en contact ces tests avec l'antiseptique durant des temps soigneusement notés.

Chaque test est ensuite débarrassé de son excès de carbure aromatique par agitation rapide dans l'eau physiologique stérile et immédiatement plongé dans un tube renfermant de l'eau peptonée stérile. Toute la série de tubes ainsiensemencés est portée à l'étuve à 37°. Les résultats sont consignés journellement; on remarque des retards dans les cultures lorsque l'antiseptique n'a pas détruit tous les microbes. Rien ne pousse lorsqu'on laisse la substance agir un temps suffisant pour annihiler toutes les bactéries accrochées au test.

Après lavage des tests, on remarque qu'il reste toujours un peu d'antiseptique maintenu par adsorption. La cause d'erreur dans l'évaluation du pouvoir antiseptique sera minime car les conditions d'expérience se trouvent d'approcher ce qui se passe habituellement dans l'organisme : le microbe pathogène

pénétrant dans l'organisme, voit les liquides humoraux enlever l'excès de désinfectant dont il est chargé. Il en reste cependant de par les phénomènes d'adsorption et l'effet germicide se trouve ainsi prolongé.

Remarque : Il est bon d'opérer sur des cultures de 24 heures provenant de souches sur gélatine; nous avons remarqué la moindre résistance que présentent aux antiseptiques, les microbes provenant d'un ensemencement de bouillon en bouillon.

B. Par Contact à l'état de vapeurs.

Les fils stériles, ayant été plongés une demi-heure dans les bouillons de culture des microbes étudiés; ils sont retirés et suspendus pour être desséchés 24 heures à l'étuve dans des tubes à essai stériles.

Chaque fil correspondant à un microbe différent est alors suspendu dans un tube à essai où l'on a introduit au préalable 1 à 2 cm³ du produit dont on veut évaluer le pouvoir antiseptique. On s'arrange pour que l'extrémité du test arrive à 2 cm. au-dessus de la surface du liquide. Le tout est placé à l'étuve à 37° pour favoriser l'émission des vapeurs au contact desquelles on laisse ainsi le test exposé durant des temps soigneusement notés; chaque fois l'on prélève un fragment aussi aseptiquement que possible et on le plonge dans un tube contenant de l'eau peptonée stérile. Toute la série de tubes est ensuite portée à l'étuve à 37° et l'on note combien de temps il a fallu pour qu'aucun microbe du test ne puisse se

développer dans le liquide stérile ainsiensemencé.

Pour chaque série d'expériences nous nous sommes servis de tests témoins qui, tous, ont poussé en 24 heures.

POUVOIR ANTISEPTIQUE

I. Benzène.

A. Par Contact.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	R +	R +	—	—	—
Eberth	—	—	—	—	—	—	—	—
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	—	—
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

B. Par Vapeurs.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	+	R +	R +	R +	R +
Eberth	+	+	+	+	R +	R +	R +	R +
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

POUVOIR ANTISEPTIQUE

II. Toluène.

A. Par Contact.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	R +	R +	—	—	—
Eberth	—	—	—	—	—	—	—	—
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	—
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

B. Par Vapeurs.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	+	+	+	+	+
Eberth	+	+	+	+	+	+	+	+
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

POUVOIR ANTISEPTIQUE

III. Xylène.

A. Par Contact.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	+	—	—	—	—
Eberth	+	+	+	+	+	—	—	—
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

B. Par Vapeurs.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	+	+	+	+	+
Eberth	+	+	+	+	+	+	+	+
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

POUVOIR ANTISEPTIQUE

IV. Paracymène.

B. Par Vapeurs.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	+	+	+	+	+
Eberth	+	+	+	+	+	+	+	+
Colibacille . . .	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

A. Par Contact.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	+	+	+	+	+
Eberth	+	+	+	+	+	+	+	+
Colibacille . .	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

POUVOIR ANTISEPTIQUE

V. Cyclohexane.

A. Par Contact.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	R +	R +	—	—	—	—	—	—
Eberth	R +	R +	R +	R +	R +	—	—	—
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

B. Par Vapeurs.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Eberth	R +	R +	R +	R +	R +	R +	R +	R +
Charbon	R +	R +	R +	R +	R +	R +	R +	R +
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

POUVOIR ANTISEPTIQUE

VI. Hexane.

A. Par Contact.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	+	+	+	+	+
Eberth	+	+	+	+	+	+	+	+
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

B. Par Vapeurs.

Microbes	Temps de Contact							
	15 m.	30 m.	1 h.	1 1/2	2 h.	4 1/2	7 h.	24 h.
Charbon	+	+	+	+	+	+	+	+
Eberth	+	+	+	+	+	+	+	+
Colibacille ...	+	+	+	+	+	+	+	+
Staphylocoque.	+	+	+	+	+	+	+	+

CONCLUSIONS

1° Pour résumer et simplifier la lecture des résultats nous avons cru bon de dresser les tableaux suivants :

A. Pouvoir infertilisant.

Produit utilisé	Doses nécessaires pour 1000 cc. pour empêcher le développement microbien			
	Charbon	Eberth	Coli	Staphylocoque
Benzène	1,70	2,25	5,90	6,30
Toluène	0,65	0,55	0,95	2,30
Xylène	0,90	0,55	2,90	4,45
Paracymène	0,45	3,15	5,70	1,90
Cyclohexane	2,50	2,90	7,40	6,70
Hexane	4,15	2,85	8,75	6,10

B. Pouvoir antiseptique par contact à l'état liquide.

Produit utilisé	Temps de contact nécessaires aux produits pour tuer les microbes			
	Charbon	Eberth	Coli	Staphylocoque
Benzène	4 h. $\frac{1}{2}$	15'	7 h.	> 24 h.
Toluène	4 h. $\frac{1}{2}$	15'	24 h.	> 24 h.
Xylène	2 h.	4 h. $\frac{1}{2}$	> 24 h.	> 24 h.
Paracymène	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.
Cyclohexane	1 h.	4 h. $\frac{1}{2}$	> 24 h.	> 24 h.
Hexane	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.	> 24 h.

Ainsi apparaissent nettement les résistances du Colibacille et du Staphylocoque, aux produits étudiés; par contre le bacille du Charbon et le bacille d'Eberth se montrent plus sensibles.

2° D'une façon générale, nous pouvons dire que les carbures aromatiques sont faiblement antiseptiques par contact, confirmant en cela, les affirmations de Meyer et Gottlieb (1). Ces auteurs constatent que : « les carbures aromatiques agissent sur les Microbes plus faiblement que les phénols correspondants ».

Ainsi le Benzène agit plus faiblement que le Phénol; il en est de même pour leur pouvoir infertilisant.

*Pouvoirs infertilisants
comparés du Phénol (2) et du Benzène.*

	Phénol	Benzène
Charbon	0,20 à 0,26	1,70
Eberth	0,85 à 1 gr.	2,25
Staphylocoque	1,60 à 1,80	6,30

Meyer et Gottlieb ont comparé également le Toluène aux Crésols et la Naphtaline aux Naphtols. Ils attribuent cette différence d'action à la plus faible solubilité dans l'eau des hydrocarbures par rapport aux phénols correspondants.

Nous pouvons faire les mêmes constatations pour le Paracymène d'un pouvoir antiseptique et infertilisant plus faible par rapport à celui du Thymol.

3° Quant au pouvoir antiseptique des carbures

(1) MEYER et GOTTLIEB. Pharmacologie expérimentale 1920, p. 580.

(2) GUILLOT. Thèse 1930, p. 51.

aromatiques à l'état de vapeurs, il est nul, ou à peu près, seules les vapeurs de Benzène et de Cyclohexane amenant quelques retards dans les cultures. Ces faits corroborent à peu de chose près, les constatations de Chassevant signalées précédemment.

Les différences notables dans le pouvoir infertili-sant vis-à-vis du Bacille d'Eberth et du Colibacille pourraient à notre avis, permettre la sélection, et la différenciation de ces deux microbes. Le bacille d'Eberth ne pousse pas dans un bouillon peptoné renfermant 0 gr. 55 0/00 de Xylène alors que ce même bouillon n'est infertile au Colibacille que pour une dose de 3 gr. 0/00.

4° Depuis longtemps on discute le mode d'action des antiseptiques.

Tout d'abord on a pensé à leur constitution chimique comme devant jouer un rôle prépondérant.

En 1913, M. Rochaix (1) dans un travail d'ensemble avait montré que, d'après les recherches faites par l'Ecole allemande « Le pouvoir germicide d'un composé organique est directement proportionnel au nombre de certains radicaux (naphtyl, phényl, méthyl, etc.) qui se trouvent liés ensemble dans un corps. Plus une combinaison contient de fois les radicaux CH^3 , C^6H^5 , C^{10}H^7 et leurs dérivés, plus son pouvoir bactéricide est grand ».

Bechhold et Ehrlich (2) avaient constaté le grand

(1) A. ROCHAIX. Lois et Théorie de l'Action germicide des substances chimiques, 1913, p. 4.

(2) BECHHOLD et EHRLICH. Beziehungen, Zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung, 1906, p. 173-179. Zeitsch f. physiologie-chemie.

pouvoir antiseptique d'un corps où se trouve accumulé le groupe phényl; au contraire du précédent, l'introduction de groupes sulfonés abaisse le pouvoir antiseptique.

Peu à peu, des contradictions apparaissent au fur et à mesure des progrès de la Chimie, de la Physique et de la Biologie.

Déjà M. Rochaix avait montré que *l'ionisation* et l'adsorption jouaient un rôle important dans l'action antiseptique d'un corps. « Deux catégories de phénomènes physico-chimiques paraissent intervenir dans l'action des antiseptiques sur les microbes : les phénomènes d'ionisation et d'adsorption ».

Meyer et Gottlieb (1) pensent que les antiseptiques agissent, soit en raison de leur solubilité dans les lipoides, soit en modifiant la perméabilité par la modification de la tension superficielle.

D'après MM. Morel et Rochaix (2) on ne saurait rattacher l'action des antiseptiques à un groupement fonctionnel déterminé, les formules chimiques de ces corps ainsi que celles des substances organiques de synthèse à pouvoir microbicide ou infertilisant étant très diverses. En revanche, certaines propriétés physiques, telles que la volatilité qui affaiblit l'action des antiseptiques, la solubilité dans les huiles grasses et les lipoides, peuvent avoir une influence considérable. « Le fait, qu'avec les antiseptiques volatils, on peut pour certaines doses, ne produire qu'un simple

(1) Pharmacologie expérimentale, 1920, p. 566.

(2) MOREL et ROCHAIX. C. R. de la Société de Biologie. T. C. I. p. 152.

retard dans le développement et la constitution, que nous venons de faire avec S. Adam, que le menthol a à 37° une solubilité considérable et supérieure à 100 % dans l'huile d'olive, attire l'attention sur le rôle que peuvent jouer certaines propriétés physiques particulières communes à des corps de constitution chimique très différente. Tel est le cas de la solubilité dans les lipoïdes, qui a pour conséquence des modifications dans la viscosité et la tension superficielle de ceux-ci et qui a une si grande influence lorsqu'il s'agit de la manifestation du pouvoir hypnotique, sur les phénomènes de membrane et les échanges qu'ils conditionnent ».

De leur côté, Büchner et Schraupt ayant étudié l'action du Toluène sur la levure de bière sèche, ont montré que cette action est réversible « on n'admet pas qu'il y ait une réversibilité complète de l'intoxication des cellules vivantes sous l'action du Toluène, mais que son activité tient, comme celle des narcotiques indifférents à des modifications de la tension superficielle qui ont pour conséquence des modifications de la perméabilité et des échanges ».

Donc, à notre avis, la constitution chimique des carbures aromatiques ne paraît pas intervenir *exclusivement* ou même *nécessairement* dans leur action sur les microbes.

Ainsi le Paracymène ayant un groupe CH^3 et un groupe $\text{CH}^3\text{-CH-CH}^3$ n'est presque pas antiseptique alors que le Benzène qui n'en possède aucun et le Toluène un seul groupe méthyl sont plus antiseptiques que lui.

Ce qui paraît entrer en jeu, c'est la nature des lipoides de la coque entourant les différents microbes. A l'intérieur de ces lipides, la tension superficielle est modifiée, et par suite la perméabilité de la coque, suivant leur nature.

Le produit agira donc de façon différente suivant les microbes soumis à leur action, car tous n'ont pas d'enveloppe lipidique de même constitution.

Le Président de la Thèse,
Albert MOREL.

Vu : Le Doyen,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 20 juin 1931.
Le Recteur, Président du Conseil
de l'Université,
GHEUSI.

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	5
Introduction	6

PREMIERE PARTIE

Préliminaires	8
Historique	10
<i>Chapitre II.</i> — Notions chimiques sur les Carbures employés	16

DEUXIEME PARTIE

Expériences personnelles	19
<i>a)</i> Pouvoir infertilisant	19
<i>b)</i> Pouvoir antiseptique	28

TROISIEME PARTIE

Résumé et Conclusions	37
-----------------------------	----

